

3
4
5 **ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

6
7 **I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ:**

8
9 1. **Датум и назив органа који је именовао комисију:** 23.12. 2015. године, 163. седница
10 Наставно научног већа Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду.

11
12 2. **Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива**
13 **уже научне области за коју је изабран у звање, годином избора у звање и назив**
14 **факултета, установе у којој је члан комисије запослен:**

- 15
16 1. др Верица Мрвић, редовни професор, Анатомија, 2006, Факултет ветеринарске
17 медицине Универзитета у Београду.
18 2. др Анита Радовановић, ванредни професор, Хистологија и ембриологија, 2013,
19 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду.
20 3. др Бранислав Прокић, ванредни професор, Ветеринарска хирургија, 2011,
21 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду.
22 4. др Никола Крстић, редовни професор, Радиолошка, ултразвучна и ендоскопска
23 дијагностика, 2008, Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду.
24 5. др Саша Василијић, ванредни професор, 2015, Биологија са хуманом генетиком,
25 Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду.

26
27 **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

28
29 1. **Име, име једног родитеља, презиме:** Валентина (Слободан) Милановић

30
31 2. **Датум рођења, општина, Република:** 06.12.1969.године, Књажевац, Србија.

32
33 3. **Датум одбране, место и назив магистарске тезе*:** 12.11.2008. Косовска Митровица,
34 „Утицај пробиотика на здравствено стање и производне карактеристике крмача и
35 њихових легала“.

36
37 4. **Научна област из које је стечено академско звање магистра наука*:**
38 Биотехничке науке – Физиологија и исхрана домаћих животиња

39
40 **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:** "Топографија женских полних органа
41 Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*)"

42
43 **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (навести броја страна поглавља, слика,**
44 **шема, графикона и сл.):**

45 Докторска дисертација је написана на 172 стране А4 формата, документована
46 са 65 слика и 15 табела. Дисертација садржи следећа поглавља: Увод (3 стране),
47 Преглед литературе (24 стране), Биолошки подаци о испитиваној животињи (5 страна),
48 Циљ и задатак истраживања (2 стране), Материјал и методе рада (6 страна), Резултати
49 испитивања (72 стране), Дискусија (21 страна), Закључак (4 стране) и Литература (249
50 референци, 26 страна). На почетним странама дисертације се налази кратак садржај на
51 српском и енглеском језику (4 стране), Скраћенице (2 стране) и на крају је биографија
52 кандидата и изјаве.

53
54 **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (дати кратак**
55 **опис сваког поглавља дисертације: увода, прегледа литературе, циља и задатака**
56 **истраживања, материјал и метода, резултата, дискусије, списка референци):**

57 У **Уводу** кандидат описује значај Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus*
58 *domesticus*) као експерименталног модела у биомедицинским истраживањима.

Избор експерименталног модела одређен је ценом животиње, техничким карактеристикама поступка, научним принципима, расположивом базом података у литератури и сличности модела и објекта истраживања. Кунићи су, као група експерименталних животиња средње величине, веома чест модел у биомедицинским истраживањима, пре свега због своје заступљености, лакоће одгајивања, држања и посматрања као и релативно кратког репродукционог циклуса. Осим у фундаменталним и медицинским истраживањима, кунићи су експериментални модел у проучавању нових метода лечења разних болести, продукцији природних производа који се користе у медицинским испитивањима и лечењу, испитивању тератогеног дејства фармацеутских препарата и хемијских састојака средстава која се користе у свакодневном животу, проучавању генетских поремећаја и у биолошкој и медицинској едукацији. Најчешће се користе као модели у микрохирургији ока, при проучавању тока зарастања рана после трауме рожњаче, код проучавања глаукома и у испитивањима везаним за оптички нерв и унутрашњи слој мрежњаче. Као добри експериментални модели кунићи су се показали у испитивању артериосклерозе, дијабетеса, леукемије; у примени нових терапеутских метода, као што је перитонеална дијализа, у области неурофизиологије при испитивању дејства разних терапеутских средстава у циљу лечења тумора, у имунологији, јер показују добар имуни одговор на различите антигене, у гинекологији при испитивањима везаним за стерилитет, дијагностику и терапију тумора женских репродуктивних органа. Репродукција и генетика су у савременој науци о животињама највише подложне променама, па су зато последњих година, кунићи као модел за изучавање женских репродуктивних органа, поново у жижи интересовања.

Преглед литературе, кандидат је поделио на подпоглавља која се односе на: 1) дијаметре карлице, 2) топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију јајника (*ovarium*), 3) топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију јајовода (*tuba uterina*), 4) топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију материце (*uterus*), 5) топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију роднице (*vagina*), 6) топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију стиднице (*vulva*), 7) приказ женских репродуктивних органа са имунолошког аспекта. Из прегледа литературе, може се видети да не постоји довољно података о топографији, морфологији, хистолошкој грађи и васкуларизацији женских полних органа Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*).

У поглављу **Биолошки подаци о испитиваној животињи** кандидат износи главне морфолошке и физиолошке карактеристике Калифорнијског кунића. Кунић (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) припада класи *Mamalia*, реду *Lagomorpha*, фамилији *Leporidae*, роду *Oryctolagus*, врсти *Cuniculus*.

Калифорнијски кунић (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) је настао у Америци, укрштањем Новозеландског белог и Руског кунића а презентован је по први пут 1928. године. Беле је боје, са црним ушима и црним пољима на њушци, шапама и репу. Спада у албино расе, а иако је по свом изгледу сличан глодарима, подаци о генској секвенци и редоследу протеина показују да је кунић ближи приматима него глодари. Генерално плашљиве и неагресивне животиње могу показати агресивно понашање једино у случају одбране, ударањем о под кавеза или уједањем. Имају добро развијена чула, и мада су у природи ноћне животиње, у лабораторијским условима испољавају дневни режим понашања. Њихов скелет чини 7% укупне телесне масе, а скелетни мишићи 50% телесне масе. У горњој вилици имају два пара секутића, глодњаке и параглодњаке, који немају анатомски корен, елодонте, и показују перманентни раст. Уши су им дуге, пласнате, добро васкуларизоване, са терморегулаторном и аудиторном улогом. Неке врсте имају врло развијен подбрадак - кожни набор на вентралној страни врата. Број откуцаја срца у минути је 200-300, а фреквенција дисања је 32-60 у минути.

Гравидитет траје 30-32 дана, односно око 31 дан, што може зависити од дужине живота жутих тела. Смањен унос хране у току 2 до 3 дана претходи порођају. Он наступа најчешће у раним јутарњим часовима, при чему нормалан порођај траје око 30 минута. Нормалне позиције фетуса при порођају су предња и задња, а легло може да има 1-22, а најчешће 6-8 младунаца.

У поглављу **Циљ и задаци истраживања** кандидат наводи да је циљ истраживања да се испита топографија женских полних органа Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) и да су у складу са тим постављени следећи задаци:

1. Испитивање положаја и дужине простирања карличне дупље
2. Мерење улаза, излаза, висине и ширине карлице
3. Испитивање топографског положаја, морфолошких карактеристика и васкуларизација јајника (*Ovarium*)
4. Испитивање топографског положаја, морфолошких карактеристика и васкуларизација јајовода (*Tuba uterina*)
5. Испитивање топографског положаја, морфолошких карактеристика и васкуларизација материце и цервикса (*Uterus, Cervix*)
6. Испитивање топографског положаја, морфолошких карактеристика и васкуларизација роднице (*Vagina*)
7. Испитивање хистолошке грађе *ovarium-a, tubae uterinae, uterus-a, cervix-a* и *vaginae* у фази еструса, овулације и средином гравидитета
8. Имунохистохемијска детекција и локализација Т и Б лимфоцита материце и то рогова материце и грлића материце (*Uterus, Cornu uteri, Cervix uteri*) у фази еструса, овулације и средином гравидитета
9. Имунохистохемијска детекција и локализација Т и Б лимфоцита роднице (*Vagina*) у фази еструса, овулације и средином гравидитета

У поглављу **Материјал и методе рада** кандидат наводи сегменте планираних истраживања, а као материјал за изучавање је користио женске полне органе Калифорнијског кунића, свеже и конзервисане препарате. Испитивања су вршена на полно зрелим јединкама женског пола, старости 5 до 7 месеци и тежине од 3200 до 4000 грама и то на 20 (двадесет) полно зрих јединки одгајених кавезним начином држања. За извођење експеримента кандидат је добио одобрење Етичког комитета Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду и Декана Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду број 01-14/7. Испитиване јединке су подељене у три групе. Прва група (n=6) је коришћена за испитивање морфолошких карактеристика и топографског положаја органа, друга (n=6) за приказ васкуларизације женских полних органа, а трећа (n=8) за хистолошка испитивања и детекцију и локализацију Т и Б лимфоцита.

Код примене анестезије, кандидат је користио препарат Кетамидор 10% (i.m. 0.02 ml/kg) уз премедикацију Ксилазином.

Испитивања су вршена коришћењем анатомских и хистолошких метода рада као и применом имунохистохемије.

Анатомске методе рада су се користиле код испитивања топографског положаја органа где се у трбушну дупљу убризгавао 4% формалин како би органи задржали свој положај. За морфолошко испитивање препарати су посматрани голим оком и бинокуларном лупом. Артеријска васкуларизација препарата је добијена после искрварења животиња где је у трбушну аорту убризган Biocril (мешавина течног биокрила метил-метакрилат мономера и биокрила у прашку метил-метакрилат полимера) а венска васкуларизација убризгавањем исте мешавине обојене плавом бојом, у *V. cava caudalis*. Препарати су затим стављени у 5% NaOH 96 сати а након тога испирани водом и снимани дигиталним апаратом CANON digital IXUS 110 IS optical zoom 12,1 megapixels. Као контрастно средство употребљена је суспензија баријум сулфата (BaSO₄), а тако припремљени крвни судови су фотографисани рендгенским апаратом Philips-Muller Da 701.

Хистолошке методе рада су подразумевале узорковање ткивних исечака женских полних органа кунића и фиксирање у пуферизованом 10% формалину 48 часова. Након стандардне процедуре дехидратације и просветљавања, узорци су калупљени у парафину, сечени на микротому (дебљина исечка 5 µm) и бојени стандардном хистолошком методом бојења исечака (хематоксилин еозин - HE) и методом по Gomori-у (*Gomori's silver impregnation technique*) као и методом по Gordon-Svit-у (*Gordon-Sweet silver impregnation technique*).

За имунохистохемијску детекцију Т и Б лимфоцита у појединим органима гениталног тракта женки кунића коришћени су криостатски пресеци тих органа. Имунохистохемијска детекција лимфоцита изведена је применом моноклонских антитела коњугованих пероксидазом и специфичних за Т и Б лимфоците кунића. За

детекцију Т лимфоцита кунића коришћено је мишје анти кунићево антитело (Mouse anti Rabbbit T Lymphocytes, clon KEN-5+, Catalog Number: MCA800G, AbD serotec, A bio-rad Company) док је моноклонско мишје анти кунићево антитело (Mouse anti Rabbit IgM– B cell Marker, clon NRBM, Catalog Number: MCA812GA, AbD serotec, A bio-rad Company) коришћено као Б ћелијски маркер. За детекцију пероксидазне активности употребљен је DAB Peroxidase Substrate Tablet set (*Sigma-Adrich Biotechnology Co*). Хистолошка анализа препарата изведена је на светлосном микроскопу Olympus CX31, са компатибилним дигиталним фотоапаратом Olympus Digital Camera C7070, којим су и фотографисани. Помоћу окуларне мрежице и одређеног микроскопског количника, са објективом повећања 40х, дефинисана је референтна површина тестирања ($RP=17200 \mu m^2$), на 30 поља, а резултат је приказан као број позитивних ћелија по пољу.

Статистичка испитивања извршена су методама дескриптивне статистике и приказана табеларно. Разлике у заступљености Т лимфоцита у различитим деловима репродуктивног тракта, за време различитих фаза циклуса, утврђене су методом монофакторијалне непараметријске анализе варијансе, коришћењем Kruskal-Wallis методе, а у post hoc компарацији вредности коришћен је Dunn-ов метод, при чему су добијене вредности разлика приказане са нивоима статистичке значајности $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$. Заступљеност Б лимфоцита у овим органима, за време ових фаза циклуса била је ниска, и без статистичке значајности, те разлике у њиховој заступљености нису приказане. Статистичка анализа података урађена је помоћу програма Statistica, vers. 6, Statsoft. Inc.

Оригинални подаци добијени током истраживања приказани су у овој дисертацији у поглављу **Резултати** текстуално и документовани са 65 слика и 15 табела. Анатомским методама, установљено је да су репродуктивни органи полно зреле женке Калифорнијског кунића смештени ретроперитонеално већим делом у абдоминалној дупљи, а мањим делом у пелвисној дупљи. Јајници, јајоводи, материца и кранијални део вагине леже ретроперитонеално у абдоминалној, док се средњи и каудални део вагине налази ретроперитонеално у пелвисној дупљи. Абдоминална дупља женки ове животиње је релативно дугачка и простира се од дијафрагме до улаза у пелвисну дупљу (*Apertura pelvis cranialis*) у дужини од око 21 цм. Растојање између последњег пара ребара износи просечно око 15 цм, што представља ширину абдоминалне дупље, а њена дубина, мерена у нивоу слабинских пршљенова износи, такође, просечно око 15 цм.

Јајници, заједно са оваријалним бурзама, у којима су смештени, својим латералним површинама (*facies lateralis*) налажу на унутрашњу површину латералног зида трбушне дупље и додирују интестинум, и то леви јајник дуоденум, а десни јајник *colon descendens*. *Mesoovarium* допире до јајника на *margo mesoovaricus*, који представља *hilus ovarii*, место на коме у јајник улазе артеријски крвни судови и нерви, а излазе лимфни и венски крвни судови. *Hilus ovarii* је окренут дорзално и има веома благо конвексну линију. *Margo liber*, слободни руб који се налази са супротне стране је више конвексан и окренут је вентрално. На кранијални крај јајника, *extremitas tubaria*, који је заобљен, причвршћује се јајовод, а каудални, *extremitas uterina* је окренут каудално ка материци и повезује се са материцом преко *lig. ovarii proprium*.

Јајници полно зреле женке Калифорнијског кунића у анеструсу имају издужено овалан облик, њихове *facies medialis* и *facies lateralis* су релативно равних површина, са којих се могу назрети ситни фоликули. За време еструса, бројни фоликули - *folliculi ovarii vesiculosi* проминирају са њихових површина, а сами јајници су нешто увећани. Јајници су бледо ружичасте до жућкасте боје у анеструсу, а изразито хиперемични у еструсу. Бочна спљоштеност је јасно изражена, а конзистенције су мекано еластичне.

Обавијен је једнослојним призматичним епителом, испод кога се налази густе фиброзни слој колагених и ретикуларних влакана (*tunica albuginea*). Кортикална зона (*zona parenchymatosa*) јајника садржи фоликуле у различитим фазама развића, фоликуле у атрезии и интерстицијалне ћелије у зависности од испитиване фазе. Доста је шира од централно постављене медуларне зоне (*zona vasculosa*), која се састоји од растреситог везивног ткива са крвним и лимфним судовима.

Код кунића, као животиња које имају индуковану овулацију, у кори јајника, у фази еструса и овулације, се не могу видети *corpora lutea* или *corpora albicans*.

Јајовод, који лежи између листова *mesosalpinx*-а, чврсто фиксиран у масном ткиву, као танка, вијугава, слузокожно-мишићна цев, пружа се кранио-латерално од

1 јајника, у висини IV, V и VI лумбалног пршљена. Полази од материчног рога, са кога
2 почиње директно, без интрамуралног дела, са отвором (*ostium uterinum tubae uterinae*),
3 који је у виду сфинктера, а којим је повезан са материцом. Пружа се дуж латералног
4 руба јајника према кранијално, а затим повија каудално и завршава на кранијалном
5 рубу јајника абдоминалним отвором, који је отворен према шупљини оваријалне бурзе
6 (*ostium abdominale tubae uterinae*). Овај отвор окружен је прстоликим творевинама
7 (*fimbriae tubae uterinae*), које се налазе на слободном, проширеном крају јајовода,
8 облика левка (*infundibulum tubae uterinae*). Кранијални део јајовода је проширен (*ampulla*
9 *tubae uterinae*) и прави више завоја од каудалног дела.

10 Зид јајовода састоји се од три слоја: *tunica mucosa*, *tunica muscularis* и *tunica*
11 *serosa*. *Tunica mucosa tubae uterinae* састоји се од високо призматичних трепљастих,
12 призматичних секреторних ћелија и матичних ћелија, распоређених у једном реду у
13 *lamina epithelialis mucosae*, док растресито везиво, богато крвним судовима формира
14 крзно - *lamina propria mucosae*. Густина, висина и број трепљастих епителних ћелија
15 *lamina-e epithelialis* су већи у пределу *fimbria*, *infundibulum*-а и *ampulla*-е јајовода, а у
16 делу јајовода ближе материци (*isthmus tubae uterinae*) опадају. Висина и број
17 трепљастих ћелија највећи су у еструсу, у току овулације повећава се број секреторних
18 ћелија, до се у гравидитеу запажа редукција висине епитела.

19 Материца Калифорнијског кунџа је по типу *uterus duplex* и састоји се из два
20 одвојена врата материце (*cervix uteri*), који се настављају на десни (*cornu uteri dextrum*)
21 и леви матерични рог (*cornu uteri sinistrum*). Налази се ретроперитонеално у трбушној
22 дупљи, а део врата материце се налази ретроперитонеално, на граници трбушне и
23 карличне дупље. Матерични рогови су бледо-ружичасте боје, танког зида, веома
24 издужени и благо изувијани, са јасно израженим неправилним сужењима. Они
25 међусобно дивергирају, пут кранијално и вентрално, заузимајући вентрални део
26 абдомена. Смештени су непосредно испод латералног трбушног зида, у нивоу
27 *processus transversus IV* лумбалног пршљена. Налазе се на *lig. latum uteri*, у лумбалној
28 регији, од IV до VII лумбалног пршљена и доста су покретни.

29 Оба *cervix*-а су са спољашње стране подељени плитким жлебом, који јасно
30 дорзо-вентално преграђује канал врата материце у два независна канала (*canalis*
31 *cervicis uteri*). На њима се налазе по два независна отвора, са којима су повезани са
32 шупљинама рогова материце, *ostium uteri internum*. *Canalis cervicis uteri* се наставља у
33 шупљину рога материце, без јасно назначене границе, с тим што лонгитудинални
34 набори слузокоже *cervix*-а прелазе у сличне наборе материчних рогова. Два централна,
35 циркуларна отвора *ostium uteri externum* повезују каудално *canalis cervicis uteri* са
36 вагином. *Ostium uteri externum* је добро изражен. Део врата материце који непосредно
37 прелази у вагину формира *portio vaginalis uteri*, који је окружен прстенастим сводом
38 вагине (*fornix vaginae*). Зид рогова и врата материце чине три морфолошки и
39 функционално различита слоја: *endometrium* (*tunica mucosa*), *myometrium* (*tunica*
40 *muscularis*) и *perimetrium* (*tunica serosa*).

41 *Lamina epithelialis mucosae* се састоји из призматичног епитела различите
42 висине, чији набори дају слузници храпав изглед. Епител је грађен од жлезданих и
43 трепљастих ћелија, чија апикална површина садржи микроресице. *Lamina propria*
44 *mucosae* садржи веома добро васкуларизовано везивно ткиво, и тубуларне жлезде, које
45 су праве, благо се гранају и вијугају у пределу својих завршетака. Лумен ових жлезди је
46 отворен у шупљину материце. Ендометријалне жлезде (*gll. uterinae*) производе слуз, а
47 њихов облик зависи од фазе циклуса. Епител ендометријума, за време еструса,
48 формира ниске лонгитудиналне наборе и широке крипте, док се у време овулације
49 повећава ширина набора, као и висина епитела. У гравидитету слузница гради
50 примарне и секундарне наборе. На њиховој површини налази се танак слој слузи. *Gll.*
51 *uterinae* се налазе непосредно испод површине епителних набора. *Tunica serosa* је
52 површни омотач материце, која представља продужетак серозе мезометријума. Између
53 листова мезометријума налази се велика количина снопова глатких мишићних влакана,
54 који прелазе у лонгитудинални мишићни слој материце. На месту припоја
55 мезометријума у материцу, у њу улазе крвни судови, који вијугају кроз мезометријум.

56 Вагина се, као копулаторни орган, налази ретроперитонеално у карличној
57 дупљи, својим већим делом, док њен најкаудалнији део улази у састав међице
58 (*perineum*). Вагина је слузокожно-мишићна цев, која се простире целом дужином
59 карличне дупље, од грлића (*cervix uteri*) до стиднице (*vulva*). По типу је *vagina simplex*.
60 Кранијални део *vagina*-е је свод - *fornix vaginae* и он окружује *portio vaginalis uteri*.

Каудално се наставља на предворје - *vestibulum vaginae*, које се завршава улазом у родницу - *introitus vaginae*. Веома је дуга, у односу на дужину тела женки, просечно $7,50 \pm 0,50$ cm, док је њена просечна ширина $1,83 \pm 0,198$ cm.

Вагина женки Калифорнијског кунића представља орган, чија је морфологија директно зависна од нивоа стероидних хормона јајника. Зид граде слузница (*tunica mucosa*), мишићни слој (*tunica muscularis*) и везивно-ткивна адвентиција (*adventitia*). *Tunica muscularis* има спољашњи лонгитудинални и унутрашњи циркуларни слој. Мишићни слој је добро изражен у пределу *vagina propria*-е, док се *vestibulum vaginae* одликује знатно тањим мишићним слојем. *Tunica adventitia* повезује овај орган са околним органима. *Vulva* је спољни женских полни орган, који се налази у нивоу последњег сакралног и I репног пршљена. Састоји се од две усне (*labia pudendi*), које се спајају вентрално и дорзално, градећи вентралну (*commissura labiorum ventralis*) и дорзалну комисуру (*commissura labiorum ventralis*). Стидницу (*vulva*) граде две усне-*labia pudendi* и састоје се из коже, мишићног слоја и слузнице. Плочаст слојевит епител вулве се наставља на кожу стидних усана. У епителу се разликују *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum* и *stratum corneum*, у фази еструса и овулације, док је у фази гравидитета епител без знакова орожавања.

У свом истраживању васкуларизације женских полних органа кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), кандидат је значајан део посветио васкуларизацији јајника, оваријалних бурзи, јајовода и материце, где наводи да потичу од *Aa. ovaricae* (*a. ovarica dextra et a. ovarica sinistra*). Ови крвни судови избијају непосредно из трбушне аорте (*Aorta abdominalis*), као њене примарне гране, са вентралне стране, у највећем броју случајева асиметрично, под правим углом. *A. ovarica dextra* се одваја из абдоминалне аорте, каудално од места одвајања *a. renalis dextra*, у нивоу између IV и V лумбалног пршљена. *A. ovarica sinistra* се одваја се из абдоминалне аорте каудалније од *a. ovarica dextra*, за око 5-7 mm. Свака од ових артерија је управљена каудо-латерално, при чему се пружају вентрално од *m. psoas major* и *m. psoas minor*. Оне прелазе преко вентралне површине *a. circumflexa ilium profunda* и *n. splanchnicus-a*, у нивоу V лумбалног пршљена. *Aa. ovaricae* се пружају између серозних листова *mesoovarium-a*, обавијене масним ткивом, латеро-вентрално према јајнику своје стране. Пре уласка артерије у јајник на *hilus ovarii*, који се налази на медијалном рубу јајника, од ових артерија се одвајају гране које се гранају на више огранака у *mesoovarium-u* и *mesometrium-u*. Оне васкуларишу *mesoovarium*, *mesosalpinx* и оваријалну бурзу (*bursa ovarii*). После одвајања грана за јајник, *ramus ovaricus* наставља као *ramus tubarius*, који се у нивоу кранијалног пола грана на више огранака, од којих јачи огранци повијају у виду лука око кранијалног пола јајника, затим настављају по дорзо-латералној и дорзо-медијалној страни проксималног дела јајовода, до *infundibulum-a*, кога обилно васкуларишу, разгранављујући се у његовом зиду. Они се у близини *infundibulum-a* рачвасто гранају, пружају према његовој основи и прстенасто га обухватају. Огранци тубарне гране, који повијају према дисталном делу јајовода прате његове завоје и пружају се таласасто. Они анастомозирају са *ramus tubarius*, која се одваја из *ramus uterinus a. ovaricae*, а која васкуларише проксимални део јајовода.

Ramus uterinus a. ovaricae dextrae и *ramus uterinus a. ovaricae sinistrae* пружају се вендрокаудално према рогу материце своје стране, и притом дају танке огранке за *mesoovarium* и *lig. latum uteri*. У пределу врха рога материце, *a. ovarica* се грана на још више огранака, који анастомозирају са одговарајућим огранцима *a. uterinae* и учествују у васкуларизацији врха рога материце. Венска дренажа крви из јајника, јајовода и оваријалних бурзи врши се преко *vv. ovaricae*, које настају спајањем одговарајућих вена. *Ramus venosus uterinus* се улива у оваријалну вену преко својих огранака, који дренирају крв из врха материчног рога, из *infundibulum-a* и дисталног дела јајовода. Он представља непосредну анастомозу између *v. ovaricae* и *v. uterinae*. *V. ovarica* се пружа кроз *mesoovarium* дорзо-медијално, кроз масно ткиво, кроз које се у њу уливају вене мезоваријума. Она прати истоимену артерију своје стране. Обе *vv. ovaricae* се уливају у доњу шупљу вену (*v. cava caudalis*).

Венску крв из материце одводе *vv. uterinae*, преко *v. iliaca communis dextra et sinistra* у *v. cava caudalis*. Евакуацију крви из кранијалног дела вагине, врата материце и почетних делова рогова врши *rami mediales v. uterinae*, која се пружа кроз *mesometrium* своје стране, упоредо са истоименом артеријом. Из врхова рогова и јајовода, крв дренира *rami laterales v. uterinae*.

Кандидат затим у резултатима посвећује пажњу детекцији и локализацији Т и Б лимфоцита у *cornu uteri* и *cervix uteri* и наводи да је заступљеност Т лимфоцита у *cornu uteri* током еструса, у односу на фазу овулације, као и разлика у броју Т лимфоцита за време овулације, у односу на фазу гравидитета, била високо статистички значајна ($p < 0,001$). Број Т лимфоцита био је виши, за време свих фаза циклуса, у односу на Б лимфоците, а за време еструса у *cervix*-у показао је високу статистичку значајност ($p < 0,001$) у односу на фазу овулације и гравидитета. Број Т лимфоцита је за време еструса у *cervix*-у показао високу статистичку значајност ($p < 0,001$) у односу на фазу овулације и гравидитета, и за време свих фаза циклуса, био је виши у односу на Б лимфоците. Разлика у заступљености Т лимфоцита у *vagina propria* показала је статистичку значајност, и то фаза еструса у поређењу са фазом овулације значајну разлику ($p < 0,05$), у поређењу са фазом гравидитета високу значајност ($p < 0,001$), док су разлике између фазе овулације и фазе гравидитета биле врло статистички значајне ($p < 0,01$). Разлике у броју Т лимфоцита за време фазе еструса и овулације у *vestibulum*-и *vaginae* нису показале статистичку значајност, док су у односу на фазу гравидитета, разлике ових фаза биле високо статистички значајне ($p < 0,001$).

Упоређивањем вредности добијених за Т лимфоците у органима репродуктивног тракта, по фазама репродуктивног циклуса, утврђене су статистички врло значајне разлике између броја ових ћелија у *cornu uteri* у односу на *vagina propria*, за време еструса ($p < 0,01$), високо статистички значајне разлике између *cornu uteri* и *vestibulum vaginae*, за време еструса ($p < 0,001$), као и разлике између *cornu uteri* и *cervix*-а за време еструса ($p < 0,001$). Разлике у броју Т лимфоцита за време гравидитета показале су врло велику статистичку значајности између *cervix*-а и *vaginae propriae*, док је разлика између *cornu uteri* и *cervix*-а, и *cervix*-а и *vestibulum vaginae* била високо сигнификантна. Број Т лимфоцита био је виши, за време свих фаза циклуса, у односу на Б лимфоците.

У поглављу **Дискусија** кандидат анализира резултате добијене у истраживању, који се односе на топографију, морфологију, хистолошку грађу и васкуларизацију женских полних органа Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) које је упоређивао са подацима код чинчиле, канадске ласице, домаћих животиња сисара и жене. Истакнуте су топографске, морфолошке и хистолошке сличности и разлике *uterus*-а, *cervix*-а, *ovarium*-а, *tubae uterinae* и *vaginae*, као и сличности и разлике у васкуларизацији женских полних органа (разграђавање *a. iliaca axternae*, *a. iliaca internaе*, *a. abdominalis* и *v. cavae caudalis*).

Имајући у виду оскудне податке у литератури о женским полним органима кунића, у овом раду су детаљно описане макроскопске и микроскопске структуре као и постојеће варијације у оквиру васкуларизације са посебним освртом на *a. uterinu* и *vv. uterinae*. Придружујући се подацима из литературе који описују друге врсте, а најмање кунића, кандидат наводи да код кунића *a. uterina* настаје одвајањем од *a. iliaca internaе* одмах по избијању гране *a. umbilicalis* из *a. iliaca interna-e* и , пружа се вентрално према кранијалном делу *vaginae* и *cervix*-а, паралелно са каудалним делом материчног рога, а затим дели на две највеће гране, медијалну и латералну.

Поглавље **Литература** садржи 249 библиографских јединица углавном из стране литературе.

VI ЗАКЉУЧЦИ

На основу спроведених истраживања топографије, морфологије, васкуларизације, као и хистолошких и имунолошких испитивања женских полних органа Калифорнијског кунића (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) кандидат је навео следеће закључке:

1. Топографија и морфологија женских репродуктивних органа Калифорнијског кунића се не разликује у већем обиму од топографских и морфолошких карактеристика репродуктивних органа женки карнигора и чинчила, док у погледу васкуларизације ових органа постоје разлике, везане за особености које карактеришу ову врсту животиње. Висина, ширина и дијагонални дијаметар карлице женки Калифорнијског кунића су у врло значајној корелацији.

2. Јајници женки Калифорнијског кунића се налазе на мезооваријумима у трбушној дупљи, непосредно иза бубрега, леви у висини петог слабинског пршљена, а десни у висини шестог слабинског пршљена, смештени у оваријалним бурзама. Јајници женки Калифорнијског кунића су овалног облика, неравних површина, што зависи од фазе полног циклуса, обавијени оваријалним бурзама са свих страна, сем са своје медио-вентралне стране, у пределу кранијалног пола. Испод *Tunicae albuginae*-е јајника полно зрелих непарених женки у еструсу уочавају се примордијални и примарни фоликули, док се секундарни и терцијални фоликули налазе нешто дубље у паренхиму. У фази 12-16 сати након овулације, на јајнику се уочавају руптурирани фоликули, док су у фази гравидитета присутна *Corpora lutea graviditatis*.
3. Јајоводи женки Калифорнијског кунића леже у *Mesosalpynx*-у, окружују јајник и у инфундибуларном делу поседују *Fimbriae*, док интрамурални део јајовода не постоји. Епител јајовода је једнослојан призматичан, а чине га трепљасте и секреторне ћелије. Број трепљастих ћелија је највећи у *Infundibulum*-у, нижи је у ампуларном делу, док их у истмусу има најмање. Њихов број је највећи за време фазе еструса, док активност секреторних ћелија расте у фази еструса и овулације, а непосредно после овулације је највећа. *Tunica muscularis* се састоји из спољашњег слоја *Stratum longitudinale* и унутрашњег *Stratum circulare*, и у пределу *Isthmus*-а је веома добро развијена.
4. Материца женки Калифорнијског кунића је *Uterus duplex*, лежи ретроперитонеално у трбушној дупљи, у мезометријуму, који је прорастао масним ткивом. Врат материце лежи на улазу у карличну дупљу, у нивоу тела првог сакралног пршљена. Ендометријум материчних рогова је у виду призматичног епитела, састављеног од трепљастих и секреторних ћелија, испод кога се у растреситом везиву налазе *Gll. uterinae*. Активност секреторних ћелија за време еструса је повећана, а веома изражена у фази после овулације. *Gll. uterinae* се у фази после овулације издужују и пружају до миометријума, а висина њихових ћелија и величина жлезданих отвора се повећавају.
5. Секреторна активност цервикалног епитела расте у фази после овулације, када се секреторне грануле могу наћи и у самим ћелијама, и у лумену, као и за време прве половине гравидитета. Мишићни слој *Cervix*-а је израженији од истог у пределу материчних рогова.
6. Вагина женки Калифорнијског кунића је по типу *Vagina simplex*, налази се ретроперитонеално у карличној дупљи. Слузокожа *Vaginae propriae* има изражене лонгитудиналне наборе, који се у пределу *Vestibulum*-а смањују. *Lamina epithelialis vaginae propriae* састоји од призматичних епителних ћелија, чија активност зависи од фазе циклуса у коме се женка кунића налази. За време еструса призматичне ћелије су полигоналног облика, базално положеним једром и правилног распореда, са израженим микровилима и понеком секреторном гранулом. У фази после овулације висина и секреторна активност епитела се повећава. *Lamina propria mucosae vaginae propriae* у фази еструса показује богату васкуларну мрежу, а у фази након овулације је изразито инфилтрирана леукоцитима и лимфоцитима. *Tunica muscularis vaginae propriae* је дебља у односу на исти слој вестибуларног дела. *Vestibulum vaginae* је обложен плочасто слојевитим неоружалим епителом. Епител *vulvae* је плочаст слојевит и у њему се разликују *Stratum basale*, *Stratum spinosum*, *Stratum granulosum* и *Stratum corneum*, у фази еструса и овулације, док је у фази гравидитета епител без знакова орожавања.
7. *Arteria ovarica* је паран крвни суд. *A. ovarica dextra* и *A. ovarica sinistra* се одвајају од трбушне аорте у висини четвртог до петог слабинског пршљена, при чему се *A. ovarica sinistra* одваја каудалније од *A. ovarica dextra*. *A. ovarica* даје грану за јајник (*Ramus ovaricus*), која непосредно пре улаза на *Hilus ovarii* прави спиралне завоје, грану за јајовод (*Ramus tubarius*), која васкуларише проксимални део јајовода и грану за материцу (*Ramus uterinus*), која васкуларише врх рога материце и анастомозира са *Rami ovarici a. uterinae*. *A. uterina* је паран крвни суд, који настаје као васкуларна

1 грана *A. iliaca internae*. Њене гране су *Ramus medialis*, које васкуларишу базу
2 материчних рогова, врат материце и *Vagina propria*, анастомозирају са истим
3 гранама супротне стране, и *Ramus lateralis*, која васкуларише матерични рог и од које
4 се одваја грана за јајник- *Ramus ovaricus a. uterinae*. *A. vaginalis* васкуларише вагину
5 и даје гране *Rami craniales* и *Rami caudales*, а анастомозира са *A. uterina*. *Clitoris*
6 васкуларишу *A. clitoridis dorsalis* и *A. clitoridis ventralis*.

- 8 8. Присуство Т и Б лимфоцита у репродуктивном тракту женки Калифорнијског кунића је
9 евидентно за све испитиване делове тракта, и у свим фазама циклуса. Т лимфоцити
10 су доминантни лимфоцити у женском репродуктивном тракту кунића. Т лимфоцити
11 су у највећем броју били присутни за време фазе еструса, а *cervix uteri* је део
12 репродуктивног тракта који је показао највећу имунолошку реактивност.

15 VII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

16 Резултати истраживања су приказани текстуално и документовани су са 65 слика и 15
17 табела. Текст је написан концизно, јасним и разумљивим стилем. Резултати су
18 правилно и критички тумачени.

21 VIII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

23 1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави
24 теме? Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави.
25 Примењене методе испитивања су стандардизоване и прилагођене циљу и задацима
26 дисертације, наведеним у пријави теме.

29 2. Да ли дисертација садржи све елементе прописане за завршену докторску
30 дисертацију? Дисертација садржи све битне елементе који се захтевају за завршену
31 докторску дисертацију.

34 3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Оригиналан допринос науци
35 ове дисертације огледа се у прилогу познавања грађе тела Калифорнијског кунића
36 (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), што подразумева макроскопску и микроскопску грађу
37 као и однос појединих органа и органских система животиње, а све у циљу доприноса
38 компаративној анатомији као и унапређењу истраживачке делатности.

1 IX ПРЕДЛОГ:
2

3 На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже (одабрати једну од
4 три понуђених могућности):

5 - да се докторска дисертација прихвати а кандидату одобри одбрана
6

7 ДАТУМ
8 Београд, 1.2.2016.
9

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

10
11 др Верица Мрвић, редовни професор
12 Факултет ветеринарске медицине, Београд
13

14
15
16 др Анита Радовановић, ванредни професор
17 Факултет ветеринарске медицине, Београд
18

19
20
21 др Бранислав Прокић, ванредни професор
22 Факултет ветеринарске медицине, Београд
23

24
25
26 др Никола Крстић, редовни професор
27 Факултет ветеринарске медицине, Београд
28

29
30
31 др Саша Василијић, ванредни професор
32 Медицински факултет ВМА, Београд
33
34
35